# ANNEXE I

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthoxsalène ..... 20 microgrammes

Pour 1 ml de solution

Un flacon de 10 ml contient 200 microgrammes de méthoxsalène

Ce produit contient 5 % d'éthanol et chaque dose contient jusqu'à 0,41 g. d'alcool.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour la modification de la fraction sanguine.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

UVADEX est employé conjointement au Système de Photopérèse UVAR XTS dans le traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie des lymphomes cutanés à cellules T – CTCL), uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Ne pas injecter directement aux patients.

Dans la technique de la photophérèse, le patient est relié à l'appareil UVAR XTS par une interface de cathéters.

Les globules rouges sont séparés des globules blancs et du plasma dans le bol de centrifugeuse. Les globules rouges et le plasma en excès sont restitués au patient tandis que la couche leucoplaquettaire (sang enrichi en leucocytes) et un certain volume de plasma sont recueillis dans la poche de photoactivation située sur le côté de l'appareil UVAR XTS. Le cycle de collecte de la couche leucoplaquettaire est répété de trois à six fois, en fonction de la dimension du bol de centrifugeuse utilisé dans l'appareil UVAR XTS.

Pendant chaque traitement de photophérèse avec UVADEX, la posologie d'Uvadex est calculée en fonction du volume de traitement (lequel est affiché sur l'écran de l'UVAR XTS) à l'aide de la formule suivante :

Volume traité x 0,017 ml d'UVADEX pour chaque traitement

Par exemple : volume traité = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml d'UVADEX

La quantité prescrite d'UVADEX est injectée dans la poche de recirculation avant la phase de photoactivation.

Pendant la photoactivation on fait circuler en continu le sang enrichi en leucocytes dans la chambre de photoactivation (photorécepteur) pendant un maximum de 90 minutes durant lesquelles il est exposé à des rayons UVA (1-2J/cm2) émis par deux rampes de lampes à UVA.

Une fois le cycle de photoactivation terminé, les cellules photoactivées sont réinjectées par gravité au patient.

La durée recommandée pour la réinjection est comprise entre 15 et 20 minutes. La procédure complète de photophérèse dure entre 2 et 3 heures.

Le traitement doit être administré au patient pendant deux jours consécutifs tous les mois pendant six mois. Pour les patients qui ne présentent pas une réponse satisfaisante au traitement au bout de huit sessions le rythme d'administration peut être porté à deux jours consécutifs tous les quinze jours pendant les trois mois suivants.

La réponse du patient est jugée 'satisfaisante' en cas d'une amélioration de 25% sur le score cutané (voir ci-dessous) maintenue pendant au moins 4 semaines.

Détermination du score cutané : la gravité des lésions cutanées (0 = normale à 4 = sévère) est déterminée pour chacune des 29 régions de la surface corporelle (identiques à celles que l'on utilise pour évaluer des lésions par brûlure) selon une échelle allant de 0 à 4, comme suit :

0 = peau normale

0,5 = apparence normale avec des papules érythémateuses diffuses

1 = érythème et œdème légers ; pas de desquamation ou de crevasse

2 = érythème et œdème modérés ; pas de desquamation ou de crevasse

3 = érythème et desquamation sévère et œdème ; pas de crevasse ou d'ectropion

4 = le plus sévère ; implique un érythème et un œdème très sévères ainsi qu'une desquamation ; possibilité de crevasses et d'ectropions.

Chaque score de gravité doit être ensuite multiplié par le pourcentage de surface corporelle correspondant à la région atteinte en vue d'obtenir un score régional. Puis, on additionne tous les scores régionaux pour obtenir le score cutané global.

Une amélioration de 25% est considérée comme une modification cliniquement significative. Elle est typiquement associée à la sévérité de l'atteinte globale (degré de l'envahissement sanguin et des ganglions lymphatiques par les cellules malignes – lymphocytes T), une amélioration observée des manifestations cutanées de la maladie s'accompagnant d'une amélioration parallèle de la maladie systémique. Pour éviter de confondre un léger mieux avec une réduction modeste et de transitoire des lésions cutanées, et une réelle amélioration, il faut que toutes les modifications positives observées au niveau des lésions cutanées se maintiennent au moins pendant quatre semaines pour que l'on puisse les considérer comme cliniquement significatives.

Le nombre de sessions de photophérèse ne doit pas être supérieur à 20 en six mois.

**Mise en garde spéciale**

UVADEX n'a pas été évalué sur le plan clinique chez l'enfant ni chez le patient présentant des troubles rénaux ou hépatiques (voir 4.4).

## 4.3. Contre-indications

**Contre-indications à l'Uvadex :**

- Antécédents de réactions idiosyncrasiques ou d'hypersensibilité au méthoxsalène, psoralène ou à l'un de ses excipients.
- Coexistence de mélanomes, de cancers de la peau à cellules basales ou squameuses.
- Utilisation par des hommes sexuellement actifs et par des femmes en âge de procréer à moins de recourir à une contraception approprié pendant le traitement (voir 4.6).
- Grossesse et allaitement
- Aphakie

**Contre-indications à la procédure de photophérèse :**

- Photosensibilisation (par exemple en cas de porphyrie, lupus érythémateux systémique, ou albinisme).
- Incapacité à tolérer une baisse de volume extra-corporel (par exemple à cause d'une pathologie cardiaque sévère, d'une anémie sévère etc).
- Hyperleucocytose supérieure à 25 000/mm3.
- Splénectomie antérieure.
- Troubles de la coagulation.

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seuls les médecins ayant des compétences particulières dans le diagnostic et le traitement des lymphomes cutanés à cellules T, formés spécialement et ayant une expérience spécifique avec le Système de Photophérèse UVAR XTS sont habilités à employer UVADEX. Le traitement à base de psoralène et de rayons ultraviolets doit être constamment surveillé par ce médecin. En raison des risques atteinte oculaire, le médecin doit informer le patient de manière exhaustive des risques inhérents à ce traitement. UVADEX doit uniquement être utilisé ex vivo en étant directement injecté dans la poche de photoactivation.

En cas de risque imprévu d'altération du sang pendant la procédure (par exemple sonnerie d'alerte signalant une température>43°C), il ne faudrait réinjecter le sang au patient qu'en l'absence d'hémolyse.

*Précautions contraceptives* : les hommes comme les femmes traités par UVADEX doivent prendre des précautions contraceptives adéquates à la fois pendant et après la fin de la thérapie par photophérèse.

*Pouvoir d'induction de cataractes* : l'exposition à de fortes doses d'UVA provoque des cataractes chez l'animal, cet effet est accentué par l'administration de méthoxsalène par voie orale. Comme la concentration de méthoxsalène dans le cristallin humain est proportionnelle à la concentration sérique, la concentration sera nettement plus faible après un traitement à base de méthoxsalène (avec UVADEX) réalisé *ex vivo* qu'après une administration par voie orale.

Néanmoins, si le cristallin est exposé aux UVA pendant la période où le méthoxsalène est présent dans le cristallin, l'effet photochimique peut conduire à une liaison irréversible du méthoxsalène aux protéines et à l'ADN du cristallin. Pour cette raison il faut protéger les yeux des patients contre les rayons UVA grâce au port de lunettes de soleil panoramiques opaques aux UVA pendant le cycle de traitement et pendant les 24 heures qui suivent.

*Effets cutanés indésirables* : Après l'administration par voie orale de psoralène, lorsque les concentrations sériques peuvent dépasser 200 ng/ml, l'exposition à la lumière du soleil ou aux rayons ultraviolets (même à travers des vitres en verre) peut provoquer des brûlures graves et, à long terme, un « vieillissement prématuré » de la peau. L'utilisation extra-corporelle d'UVADEX est associée à une exposition beaucoup plus faible au méthoxsalène. (plus de 80% des échantillons sanguins qui ont été recueillis 30 minutes après la réinjection de la couche leucocytaire photoactivée contenaient des concentrations de méthoxsalène <10 ng/ml et la concentration moyenne plasmatique de méthoxsalène était approximativement égale à 25 ng/ml). Toutefois, le degré de phototoxicité résultant de ces concentrations n'a pas été étudié de façon systémique. Par mesure de précaution les patients doivent par conséquent éviter de s'exposer à la lumière pendant les 24 heures qui suivent le traitement par photophérèse.

L'évaluation du score cutané peut être altérée si le patient a récemment pris un bain de soleil.

*Insuffisance rénale* : On dispose de peu d'informations sur l'emploi d'UVADEX chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Bien que plusieurs patients ayant subi une transplantation rénale et présentant une fonction rénale médiocre aient été traités par photophorèse avec UVADEX. Aucune précaution particulière, telle que la diminution de la dose ou le prolongement de la protection contre la lumière UV, n'avait été prise que chez ces quelques patients qui ont bien toléré la photophorèse. Bien que plusieurs patients ayant subi une transplantation rénale et présentant une fonction rénale médiocre aient été traités par photophorèse avec UVADEX.

*Pathologies hépatiques* : On ne dispose d'aucune information spécifique sur l'emploi de la photophérèse avec UVADEX chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans la mesure où la biotransformation hépatique est indispensable à l'excrétion urinaire, il n'est pas impossible que l'insuffisance hépatique entraîne un allongement de la demi-vie du méthoxsalène. Ceci peut conduire à un allongement de la photosensibilité et exige donc de prendre des précautions prolongées contre l'exposition à la lumière solaire au-delà de 24 heures après le traitement par photophérèse. Avant d'entreprendre le traitement par photophorèse, il est nécessaire d'évaluer les avantages probables du traitement au regard de tous les risques éventuels.

*Usage pédiatrique :* UVADEX n'a pas été évalué sur le plan clinique chez l'enfant.

*Teneur en alcool :* Ce produit contient 5 % d'éthanol et chaque dose contient jusqu'à 0,41 g d'alcool. En raison de l'administration extracorporelle, le risque d'exposition systémique est faible et aucun effet clinique n'a encore été observé. Toutefois, le prescripteur doit avoir pris connaissance des éventuelles interactions avec d'autres médicaments particulièrement en cas d'atteinte hépatique, d'alcoolisme, d'épilepsie, de lésion cérébrale ou de maladie cérébrale du patient.

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bien qu'il ait été montré que le méthoxsalène était capable à la fois d'induire et d'inhiber des enzymes hépatiques, chez l'homme, il semble agir essentiellement en tant qu'inhibiteur puissant des processus métaboliques oxydatifs microsomaux hépatiques, dont, mais pas seulement, les CYP1A2, 2A6 et 2B1.

Par conséquent, il faut attendre à ce que des interactions se produisent entre le méthoxsalène et d'autres produits médicamenteux dont le métabolisme fait intervenir le système hépatique du cytochrome P450. il a été démontré que la clairance de la caféine et de l'antipyrine était nettement réduite après un traitement à base de méthoxsalène. Cependant la consommation d'autres substrats P450 peut conduire à un allongement de la demi-vie du méthoxsalène et de ce fait, entraîne une photosensibilité prolongée et exige donc de prendre des précautions prolongées contre l'exposition à la lumière solaire au-delà de 24 heures après le traitement par photophérèse.

Des études ont permis de montrer que le méthoxsalène diminue aussi l'activation métabolique du paracétamol chez l'animal et chez l'homme, ceci résultant probablement de l'inhibition par le méthoxsalène de la transformation oxydative du paracétamol par le cytochrome P450 hépatique.

Il a été rapporté le cas d'un patient psoriasique et épileptique chez lequel l'administration de phénitoine avait induit une élevation du métabolisme du méthoxsalène qui avait conduit à de faibles concentrations de méthoxsalène et à un échec de la thérapie par Photophérèse aux UVA. Le fait de remplacer la phénytoine par du valproate a pour effet une augmentation de trois à quatre fois des concentrations de méthoxsalène atteignant la gamme thérapeutique supposée.

Dans le sang, le méthoxsalène est normalement fortement lié à l'albumine mais il peut être déplacé par de nombreux produits médicamenteux tels que le dicoumarol, la prométhazine et le tolbutamide. En tant que dérivé de la couramine, on peut concevoir que le méthoxsalène se lie au site warfarine de l'albumine, ce qui pourrait avoir des conséquences cliniques lorsque les deux produits médicamenteux sont administrés conjointement. Toutefois, parmi les produits médicamenteux étudiés, seul le tolbutamide à des concentrations thérapeutiques déplace le méthoxsalène de son site de fixation à un degré cliniquement significatif.

L'emploi concomitant de méthoxsalène et de tolbutamide peut par conséquent conduire à une photosensibilité accrue.

Il faut être particulièrement vigilant lors du traitement des patients auxquels est administré une thérapie concomitante (soit localement soit de façon systémique) avec des agents photosensibilisants connus. Les agents en question sont les fluoroquinolones, le furosémide, l'acide nalidixique, les phénothiazines, les rétinoïdes, les sulfonamides, les sulfonylurées, les tétracyclines et les thiazides.

## 4.6. Grossesse et allaitement

Bien que l'on ne dispose pas d'expérience de l'emploi d'UVADEX chez la femme pendant la grossesse, des données recueillies chez l'animal suggèrent que le méthoxsalène est susceptible de nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Par conséquent, UVADEX est contre-indiqué chez les femmes qui sont ou qui seraient susceptibles d'être enceintes (voir 4.3).

On ignore si le méthoxsalène est excrété dans le lait maternel. En raison des propriétés pharmacodynamiques d'UVADEX, l'allaitement constitue donc une contre-indication.

Précautions en matière de contraception : les hommes comme les femmes qui suivent un traitement comprenant de UVADEX doivent prendre des précautions adéquates en matière de contraception à la fois pendant et après la fin du traitement par photophérèse.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison du risque d'instabilité cardio-vasculaire transitoire et des recommandations concernant le port des lunettes de soleil après une photophérèse, le traitement par photophérèse avec UVADEX est susceptible de provoquer des effets indésirables mineurs ou modérés et les patients ne doivent pas conduire ou se servir de machines immédiatement après une photophérèse.

## 4.8. Effets indésirables

Dans l'étude clinique portant sur la photophérèse/UVADEX (CTCL 3), les évènements indésirables décrits étaient habituellement modérés et transitoires et dans la majorité des cas liés à une pathologie sous-jacente. Des nausées et des vomissements (communément associés au méthoxsalène lorsque celui était administré par voie orale) n'ont été rapportés qu'une fois chez chacun des deux patients, représentant de ce fait une incidence de 3,9% dans l'étude.

Les évènements indésirables associés à la procédure de photophérèse employée dans le traitement des CTCL étaient les suivants.

| **Événement** | **CTCL3 UVADEX** | | **CTCL1 & 2 Méthoxsalène oral** | |
|---|---|---|---|---|
| | Nbre de patients (%) N = 51 | Nbre. total par traitement Nbre de traitements = 1032 | Nbre. de patients (%) N = 96 | Nbre. total par traitementNbre de traitements = 4319 |
| Hypotension | 0 | 0 | 7 (7,3) | 7 (<0,2) |
| Fièvre transitoire 6 à 8 heures après réinjection des cellules | 0 | 0 | 8 (8,3) | 17 (<0,4) |

| Événement | CTCL3 UVADEX | | CTCL1 & 2 Méthoxsalène oral | |
|---|---|---|---|---|
| photoactivées | | | | |
| Complication de l'accès vasculaire impossibilité d'accéder aux veines pendant le traitement. | 9 (17,6) | 10 (<0,1) | 0 | 0 |
| Infection | 1 (2,0) | 1 (<0,1) | 5 (5,2) | 5 (<0,2) |

Les évènements indésirables associés à la procédure de photophérèse employées dans d'autres expériences cliniques (essais cliniques) avec l'UVADEX quelle que soit l'indication, sont présentés ci-dessous.

| Événement | Autre expérience d'essai clinique avec l'UVADEX | |
|---|---|---|
| | Par patient | Nbre. total par traitement |
| Hypotension | < 2/100 | <8/10,000 |
| Fièvre transitoire 6 à 8 heures après réinjection des cellules photoactivées | < 1/100 | <2 /10,000 |
| Complication de l'accès vasculaire impossibilité d'accéder aux veines pendant le traitement. | < 5/100* | <4/1000** |
| Infection / Infections liées au cathéter / sepsie | < 4/100 | <2/1000 |

* les deux tiers des patients présentaient une sclérose systémique évolutive

** les deux tiers des événements étaient survenus chez les patients qui présentaient une sclérose systémique évolutive

Les évènements précédents constatés lors d'une utilisation de photophorèse hors essai ou ultérieure à la mise sur le marché sont rares (<1/100 patients). Cette incidence est équivalente à moins d'un événement pour 10 000 traitements à l'UVADEX.

Pendant le traitement des CTCL avec l'UVADEX, plusieurs paramètres biochimiques et hématologiques présentaient de légères modifications, mais statistiquement significatives. Celles-ci ne sont pas considérées comme ayant de signification clinique et sont résumées ci-dessous.

**Modifications des valeurs biologiques statistiquement significatives**
**Moyenne ± ET**

| Paramètre | N | Valeur de départ | Valeur finale | Delta |
|---|---|---|---|---|
| Albumine (g/l) | 51 | 13,8 ± 16,8 | 12,8 ± 15,6 | - 1,0 |
| Calcium (mg/dl) | 51 | 7,8 ± 3,2 | 7,5 ± 3,1 | - 0,3 |
| Hématocrite (%) | 51 | 41,1 ± 4,3 | 38,0 ± 4,7 | - 3,1 |
| Hémoglobine (g/dl) | 51 | 13,8 ± 1,4 | 12,7 ± 1,6 | - 1,1 |
| Potassium (mEq/l) | 48 | 4,4 ± 0,5 | 4,1 ± 0,4 | - 0,3 |
| Numération des globules rouges ($x10^{12}$ /l) | 51 | 4,6 ± 0,5 | 4,4 ± 0,6 | - 0,2 |

Les fréquences des ces évènements indésirables indiqués ci-dessous (très courants >10 %, courants >1-10 %, peu courants 0,1-1 %, rares 0,01-0,1 % et très rares <0,01 %) sont basées sur des données de tests cliniques.

**<u>Troubles cardiaques</u>**

Courant : hypotension

**Troubles gastro-intestinaux**

Courant : nausées et vomissements

**Infections**

Courant : infections

**Complications liées à la procédure**

Courant : fièvre transitoire

Courant : complication de l'accès vasculaire

## 4.9. Surdosage

Les données de toxicité aiguë chez l'animal suggèrent que la marge thérapeutique est importante et que la survenue d'un surdosage dangereux est très improbable.

Bien qu'il n'existe pas chez l'homme de cas de surdosage avec UVADEX, un cas de surdosage avec le méthoxsalène oral a été décrit dans la littérature médicale. Une femme âgée de 25 ans avait ingéré une dose équivalente à environ 85 mg/kg de poids corporel (c'est-à-dire approximativement 140 fois la dose thérapeutique de méthoxsalène oral). Les principaux symptômes d'intoxication étaient des nausées, des vomissements et des vertiges. La patiente avait été placée dans une pièce sombre et sous surveillance cardio-vasculaire. Elle s'était rétablie sans séquelle et avait pu sortir de l'hôpital 36 heures après son admission.

Au cas où une dose excessive de méthoxsalène serait administrée, il faudrait maintenir le patient dans une pièce sombre pendant au moins 24 heures.

L'appareil UVAR XTS a été conçu pour délivrer la dose optimum d'énergie d'UVA pour la fraction sanguine enrichie en leucocytes lorsque la durée d'exposition aux UVA est réglée pour une heure trente à partir de la fin du prélèvement. Au cas où se produirait une surexposition aux UVA de la fraction sanguine enrichie en leucocytes au-delà de 30 minutes supplémentaires, il ne faudrait pas réinjecter les cellules photoactivées au patient.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmaco-thérapeutique : agents anticancéreux et immunorégulateurs, code ATC : LO3AX.**

Le méthoxsalène est agent photosensibilisant qui s'accumule de préférence dans les cellules épidermiques.

Bien que la photophérèse soit employée à des fins cliniques depuis de nombreuses années, le mécanisme d'action de la thérapie reste à élucider. On admet généralement que les processus moléculaires qui conduisent à la mort cellulaire par apoptose dépendent de la propriété qu'a le méthoxsalène de s'intercaler dans la molécule d'ADN à double brin du noyau. Les complexes acide nucléique-furocoumarin formés dans ce processus d'intercalation mettent en jeu des forces de liaison faibles comme les forces de Van der Waals et les liaisons hydrogènes et hydrophiles. Ces complexes sont facilement réversibles et en absence de photoactivation il n'y a pas de conséquences pharmacologiques. Toutefois, lors de l'activation par exposition à des rayons UVA, le méthoxsalène se lie aux bases de pyrimidine de l'acide nucléique (thymine, cytosine et uracile) et forme des ponts croisés covalents entre les deux brins d'ADN. La réaction se produit en quelques microsecondes et lorsque le rayonnement est coupé, la substance active reprend immédiatement sa forme inerte. La formation de ces adduits photoinduits a pour effet d'interrompre la multiplication des lymphocytes qui meurent après une période d'environ 72 heures. Cet effet aigu sur les cellules T participe probablement de façon mineure à l'efficacité thérapeutique. Il existe un faisceau d'arguments suggérant que la photophérèse puisse agir en tant qu'immunomodulateur provoquant l'augmentation des réponses systémiques antitumorales.

L'efficacité de UVADEX n'a été mise en évidence que dans une seule étude multicentrique, ouverte, à un seul bras, sans groupe témoin, incluant 51 patients. Les patients qui présentaient des tumeurs de 5 mm de diamètre ou plus et les patients qui présentaient une atteinte par le CTCL cliniquement avérée du foie, de la rate, de la moelle osseuse ou d'autres viscères ont été exclus de cette étude. Au cours des six premiers mois de traitement, il a été rapporté que 17/51 (33%) patients présentaient une réponse clinique satisfaisante. Des détails relatifs à la définition d'une réponse clinique satisfaisante sont fournis dans la partie 4.2.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du méthoxsalène administré par voie intraveineuse a été étudié sur trois groupes de volontaires sains qui avaient reçu 5, 10 ou 15 mg de méthoxsalène injecté en 60 minutes. La meilleure description pharmacocinétique du méthoxsalène est donnée par un modèle mamillaire à trois compartiments dans lequel les volumes et les clairances étaient proportionnels au poids. Les paramètres pharmacocinétiques moyens sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour le méthoxsalène administré par voie intraveineuse**

| | Cmax (ng ml -1) | AUC* (ng ml -1 min) | Clairance (l kg -1 min -1) | MRT* (min) | Vss*(l kg -1 ) |
|---|---|---|---|---|---|
| Dose de 5 mg (n=6) | | | | | |
| Moyenne | 60,2 | 4756 | 0,012 | 50,4 | 0,52 |
| ET | 10,4 | 978 | 0,0035 | 35,1 | 0,022 |
| Dose de 10 mg (n=6) | | | | | |
| Moyenne | 138,7 | 11626 | 0,011 | 56,8 | 0,61 |
| ET | 33,3 | 3366 | 0,0018 | 16,5 | 0,09 |
| Dose de 15 mg (n=6) | | | | | |
| Moyenne | 195,8 | 16340 | 0,014 | 58,5 | 0,81 |
| ET | 89,2 | 8474 | 0,0034 | 23,9 | 0,34 |

Dans les études cliniques menées avec Uvadex, les concentrations de méthoxsalène dans le plasma 30 minutes après la réinjection des cellules photoactivées étaient inférieures à 10 ng/ml dans 82% des 754 échantillons mesurés. La concentration moyenne plasmatique de méthoxsalène était approximativement égale à 25 ng/ml.

*Répartition* : Des résultats d'études par autobiographie montrent que chez le rat les psoralènes se répartissent dans la plupart des organes mais la liaison semble être de courte durée et réversible. D'autres études chez le rat ont permis de montrer que les concentrations les plus élevées de substance active se trouvaient dans le foie et les reins et que le rapport tissu adipeux/muscle était égal à 3 :1. la liaison à l'albumine humaine est élevée (80-90%).

*Métabolisme* : Chez l'homme, le méthoxsalène subit une biotransformation presque complète et on ne retrouve que peu ou pas de substance active non modifiée dans l'urine ou les matières fécales. Les deux types de métabolites, les conjugués comme les non conjugués, ont été identifiés. Les quelques rares résultats de ce type dont on dispose au sujet de l'activité des métabolites suggèrent qu'ils ne possèdent pas l'activité pharmacologique du composé dont ils sont issus.

*Excrétion* : Chez l'homme, on ne retrouve pratiquement pas de méthoxsalène intact dans l'urine ou dans les matières fécales après une administration par voie orale. Dans les études de radio-marquage, 48 heures après administration de la dose, l'excrétion urinaire de la radioactivité atteint en moyenne 74%.

L'excrétion biliaire du méthoxsalène et des ses métabolites, reflétée par ce qui est récupéré dans les matières fécales, représente une fraction relativement mineure de 14%.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés que pour des expositions significativement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme ce qui indique leur faible niveau de signification dans le cadre d'une utilisation clinique du médicament à l'exception de ce qui est décrit dans d'autres parties (voir partie 4.4).

Il n'a pas été identifié de manifestations potentielles de toxicité à la suite d'une étude de simulation de toxicité d'une durée de quatre semaines chez des chiens soumis à une photophérèse extra-corporelle, à raison de 1-2J/cm2, de UVADEX ayant été ajouté à 8 reprises à la couche leucoplaquettaire aux concentrations de 100 et 500 ng/ml.

Des études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat ont indiqué que le méthoxsalène affectait de manière négative le développement fœtal, la viabilité et le développement morphologique à des doses qui induisaient une toxicité maternelle significative.

Les études de fécondité en vue d'évaluer la toxicité reproductive de UVADEX n'ont pas été menées.

Le potentiel phototoxique a été abondamment étudié sur des modèles animaux. Des manifestations de réponses phototoxiques ont été identifiées dans la peau et les yeux après une administration par voie orale et dans le foie après une administration intrapéritonéale.

Des études réalisées chez l'homme ont permis de montrer que des réponses phototoxiques sont peu probables sauf pour des expositions systémiques à des concentrations de 30 ng/ml au moins. Dans la mesure où les plasmas enrichis en methoxsalen suite à la réinjection de plasma enrichi en leucocytes après la fin de la photophérèse extra-corporelle se situent systématiquement en dessous de la concentration de détection (10 ng/ml), les observations relevées dans les études réalisées chez l'animal n'ont qu'un intérêt dans le contexte où UVADEX est employé.

Certaines études expérimentales ont indiqué que le méthoxsalène peut accroître la susceptibilité à la carcinogénèse cutanée résultant d'une exposition à la lumière ultraviolette. Il a été montré que le méthoxsalène n'ayant pas été photoactivé induisait des mutations des gènes des bactéries, et des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs sur des cellules de mammifères en culture, et il a été rapporté qu'il provoque un excès de tumeurs rénales, sous-cutanées et pulmonaires chez des rats mâles après une administration par voie orale aux doses de 37,5 et 75 mg/kg/jour (5 fois par semaine) pendant plus de deux ans.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Ethanol 95 %, Propylène glycol, Acide acétique glacial, Acétate de sodium trihydraté, Chlorure de Sodium, Hydroxyde de sodium, Eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

UVADEX peut s'adsorber sur le PVC et les autres plastiques, seules les trousses pour les procédures de photophérèse UVAR XTS fournies pour être utilisées avec l'appareil UVAR XTS doivent être utilisées pour administrer ce médicament. L'adsorption typique d'UVADEX sur les plastiques dans le circuit de photoactivation de la photophérèse UVAR XTS pendant un traitement par photophérèse est approximativement de 30 %. Dès que Uvadex est aspiré dans une seringue en plastique, il doit être immédiatement injecté dans la poche de photoactivation.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution en flacon en verre ambré (Type 1). Boîte de 12.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

UVADEX ne doit pas être dilué. Le contenu du flacon doit être injecté dans le système de photophérèse UVAR XTS dès qu'il est aspiré dans une seringue. Ne pas l'injecter directement aux patients.

Il faut consulter le Manuel de l'Opérateur du Système UVAR XTS avant d'employer ce médicament.

UVADEX exposé à une seringue en plastique pendant plus d'une heure doit être jeté.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**THERAKOS EUROPE**
CORONATION ROAD
SL5 9EY ASCOT BERKSHIRE
ROYAUME-UNI

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 570 392-4 : 10 ml en flacon (verre) ; boîte de 12.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réserve hospitalière.

# ANNEXE IIIA

# ETIQUETAGE

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

## NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine**

**Méthoxsalène**

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Méthoxsalène ..... 20 microgrammes

Pour 1 ml de solution

Un flacon de 10 ml contient 200 microgrammes de méthoxsalène.

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : éthanol (5 % v/v), acide acétique glacial, propylène glycol, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium**,** hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour la modification de la fraction sanguine.

Boîte de 12 flacons de 10 ml.

## 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Uniquement pour administration extracorporelle à l'aide du système de photophérèse UVAR XTS.

Ne pas utiliser par injection directe. Réservé à un usage hospitalier.

## 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

## 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

## 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**Titulaire**

**THERAKOS EUROPE**
CORONATION ROAD
SL5 9EY ASCOT BERKSHIRE
ROYAUME-UNI

**Exploitant**

**THERAKOS EUROPE**
CORONATION ROAD
SL5 9EY ASCOT BERKSHIRE
ROYAUME-UNI

**Fabricant**

**JOHNSON & JOHNSON MEDICAL LTD**
GARGRAVE, SKIPTON,
NORTH YORKSHIRE BD23 3RX
ROYAUME-UNI
ou

**PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED**
UNITS 23 & 24
TAFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE
TREDEGAR – GWENT
NP22 3AA
GRANDE BRETAGNE

## 12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament autorisé N° :

## 13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réserve hospitalière.

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

## PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

## MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

## NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

## 2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**Titulaire**

Sans objet.

**Exploitant**

Sans objet.

## 3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

## 4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

## 5. AUTRES

Sans objet.

## MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

## NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon (10 ml).

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

**UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine**

**Méthoxsalène**

## 2. MODE D'ADMINISTRATION

Uniquement pour administration extracorporelle à l'aide du système de photophérèse UVAR XTS.

Ne pas utiliser par injection directe.

## 3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

## 4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

## 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml.

## 6. AUTRES

Sans objet.

# ANNEXE IIIB

# NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

*Dénomination du médicament*

**UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine**

**Méthoxsalène**

*Encadré*

**Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif .
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

*Sommaire notice*

**Dans cette notice :**


1. Qu'est-ce que UVADEX et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre UVADEX ?
3. Comment prendre UVADEX ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver UVADEX ?
6. Informations supplémentaires


## 1. QU'EST-CE QUE UVADEX ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

*Classe pharmacothérapeutique*

Classe pharmacothérapeutique : agents anticancéreux et immunorégulateurs.

*Indications thérapeutiques*

UVADEX est utilisé en association avec le système de photophérèse UVAR XTS, par des patients atteint d'un lymphome cutané T lorsque d'autres traitements se sont montrés inefficaces. Le lymphome cutané T est une situation où certains lymphocytes du système lymphatique du corps, appelés lymphocytes T, deviennent cancéreux et affectent la peau. Le système de photophérèse UVAR XTS fournit le rayonnement UV nécessaire à l'activation du méthoxsalène, lequel détruit ensuite les globules blancs malades.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE UVADEX ?

*Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Sans objet.

*Contre-indications*

**Ne prenez jamais UVADEX**

- Si vous avez eu une réaction allergique au méthoxsalène, à un autre composé du psoralène ou à l'un des autres ingrédients du produit.
- Si vous souffrez d'un cancer de la peau (mélanome, cancer basocellulaire ou spinocellulaire).
- Si vous souffrez d'une maladie qui implique une sensibilité à la lumière, telle que la porphyrie, le lupus systémique érythémateux ou l'albinisme (une maladie qui réduit la pigmentation de la peau).
- Si vous avez subi l'ablation de la rate.
- Si vous avez un problème de coagulation du sang ou un nombre de globules blancs trop élevé (supérieur à 25 000 $mm^3$).
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

- Si vous êtes sexuellement actif et si vous n'utilisez pas de contraception. Si vous êtes un homme ou une femme sexuellement actif, vous devez utiliser des moyens contraceptifs pendant et après le traitement, car le méthoxsalène pourrait nuire au bébé conçu pendant ou après le traitement.
- Si votre état ne vous permet pas de perdre des quantités importantes de sang, telles qu'une affection cardiaque ou une anémie sévère.
- Si vous avez subi l'extraction du cristallin d'un des yeux.

*Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

**Faites attention avec UVADEX**

Chez certaines personnes, UVADEX doit être administré avec beaucoup de précaution. Si vous êtes dans un des cas suivants, votre médecin vous indiquera si vous pouvez subir un traitement à base d'UVADEX.

- Si vous souffrez d'ÉPILEPSIE et êtes traité à la phénytoïne (ceci risque de rendre inefficace le traitement avec UVADEX).
- Si vous avez des problèmes de foie ou de reins.
- Si vous prenez de la tolbutamide contre le DIABÉTE (ceci pourrait causer un accroissement de la photosensibilité).
- Si vous prenez un autre médicament causant une sensibilité à la lumière.
- Si vous êtes un homme ou une femme sexuellement actifs. Dans ce cas, vous devez utiliser des moyens contraceptifs pendant et après le traitement, car le méthoxsalène pourrait nuire au bébé conçu pendant ou après le traitement.

Avertissement :

Ce médicament contient 5 % d'éthanol. Chaque dose contient jusqu'à 0,41g d'alcool. Ceci peut s'avérer préjudiciable pour les patients souffrant de maladies du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de lésions ou de maladies cérébrales, ainsi que pour les femmes enceintes et les enfants. Ceci peut aussi modifier ou accroître l'effet d'autres médicaments.

Assurez-vous que le médecin qui vous suit sait quels autres médicaments vous prenez, y compris ceux, comme le paracétamol, que vous obtenez sans ordonnance.

*Interactions avec d'autres médicaments*

**Prise utilisation d'autres médicaments**

Assurez-vous que le médecin qui vous suit sait quels autres médicaments vous prenez, y compris ceux, comme le paracétamol, que vous obtenez sans ordonnance.

*Interactions avec les aliments et les boissons*

**Aliments et boissons**

Aucune étude n'a été menée permettant de déterminer l'effet de l'alimentation et des boissons. Puisque UVADEX est administré dans le cadre d'une procédure se déroulant dans un milieu hospitalier, votre médecin sera en mesure de décider si vous pouvez manger ou boire au cours de cette procédure.

*Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

*Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

**Grossesse et allaitement**

Bien que l'on ne dispose pas d'expérience de l'emploi d'UVADEX chez la femme pendant la grossesse, des données recueillies chez l'animal suggèrent que le méthoxsalène est susceptible de nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Par conséquent, UVADEX est contre-indiqué chez les femmes qui sont ou qui seraient susceptibles d'être enceintes.

On ignore si le méthoxsalène est excrété dans le lait maternel. En raison des propriétés pharmacodynamiques d'UVADEX, l'allaitement constitue donc une contre-indication.

Précautions en matière de contraception : les hommes comme les femmes qui suivent un traitement comprenant de l'UVADEX doivent prendre des précautions adéquates en matière de contraception à la fois pendant et après la fin du traitement par photophérèse.

*Sportifs*

Sans objet.

*Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines immédiatement après le traitement.

*Liste des excipients à effet notoire*

**Informations importantes concernant certains composants de UVADEX :**

Ethanol.

## 3. COMMENT PRENDRE UVADEX ?

*Instructions pour un bon usage*

Ce médicament est toujours administré par un médecin spécialiste qui peut vous expliquer exactement ce qui se produit. Ce médecin établira le nombre de séances de traitement dont vous avez besoin. La plupart des patients reçoivent leur traitement en deux jours consécutifs, une fois par mois pendant six mois. Au bout de quatre mois, cette cadence peut être portée à deux jours consécutifs deux fois par mois, si le médecin l'estime nécessaire.

*Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

**Posologie**

Le médicament est administré de la façon suivante :

Un professionnel rompu à l'utilisation de la photophérèse vous placera une aiguille dans le bras pour permettre l'écoulement de votre sang dans un instrument spécialement conçu (le système de photophérèse UVAR XTS) et sa séparation en globules rouges, globules blancs et plasma. Les globules rouges et la majeure partie du plasma sont simplement réinjectés dans votre circulation sanguine au cours de la procédure. Les globules blancs et le reste du plasma sont mélangés avec une dose calculée d'UVADEX, exposés au rayonnement UV dans l'instrument, avant d'être réinjectés dans votre corps.

La procédure prend entre trois et quatre heures à partir du moment où l'aiguille est insérée jusqu'à ce que les composants de votre sang vous soient réinjectés.

Vous ne pouvez pas subir plus de 20 séances de photophérèse en 6 mois.

Pendant l'administration de votre traitement, et pour les 24 heures suivantes, vous devez continuellement porter des lunettes de soleil enveloppantes spécialement conçues pour bloquer les rayons UVA afin d'éviter d'abîmer vos yeux et de développer des cataractes.

**Après avoir subi le traitement**

Après avoir subi le traitement, vous devez éviter la lumière du jour pendant 24 heures au moins parce qu'elle pourrait abîmer votre peau en provoquant des brûlures ou, à long terme, son vieillissement prématuré. Si vous devez sortir, couvrez-vous la peau, utilisez un écran solaire puissant et portez des lunettes de soleil (voir ci-dessus). Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser des machines immédiatement après le traitement.

*Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez pris plus de UVADEX que vous n'auriez dû :**

Si le professionnel a versé par erreur trop d'UVADEX avec les globules blancs, ce mélange ne doit pas être réinjecté dans votre sang.

Le surdosage n'est guère probable. Toutefois, si vous recevez une dose excessive d'UVADEX, vous serez maintenu dans une pièce obscure pendant 24 heures au moins.

*Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Sans objet

*Risque de syndrome de sevrage*

Sans objet

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

*Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, UVADEX est susceptible d'avoir des effets indésirables, mais ceux ci se sont habituellement révélés légers et passagers. Des nausées et des vomissements ont été signalés dans de rares cas. Les tests sanguins ont montré qu'UVADEX peut parfois occasionner de petites modifications du sang, sans que celles-ci ne produisent de symptômes cliniques. Les changements signalés comprennent notamment des réductions des taux d'albumine, de calcium, d'hémoglobine, de potassium, du nombre des globules rouges et de la proportion de ces derniers dans le sang.

La procédure de photophérèse peut avoir pour conséquence une diminution légère ou modérée de la pression sanguine, de la fièvre, une infection locale voire des dégâts aux veines liés à l'introduction de l'aiguille.

Si certains de ces symptômes deviennent gênants, ou si vous remarquez quelque chose que vous ne comprenez pas, parlez-en au médecin ou à l'infirmière qui s'occupe de vous.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin.

## 5. COMMENT CONSERVER ISOFUNDINE, solution pour perfusion ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

*Date de péremption*

UVADEX ne doit pas être utilisé après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

*Conditions de conservation*

UVADEX sera conservé à la pharmacie de l'hôpital, en sécurité et hors de la portée des enfants. Il doit être conservé à une température ne dépassant pas 25ºC.

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Sans objet.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

**Que contient UVADEX ?**

**La substance active est :**

Méthoxsalène ..... 20 microgrammes

Pour 1 ml de solution

**Les autres composants sont :**

Ethanol 95 %, Propylène glycol, Acide acétique glacial, Acétate de sodium trihydraté, Chlorure de Sodium, Hydroxyde de sodium, Eau pour préparations injectables.

*Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est ce que UVADEX et contenu de l'emballage extérieur ?**

UVADEX se présente en flacon de verre ambré muni d'un bouchon de caoutchouc et contenant 10 ml de solution.

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

**THERAKOS EUROPE**
CORONATION ROAD
SL5 9EY ASCOT BERKSHIRE
ROYAUME-UNI

**Exploitant**

**THERAKOS EUROPE**
CORONATION ROAD
SL5 9EY ASCOT BERKSHIRE
ROYAUME-UNI

**Fabricant**

**JOHNSON & JOHNSON MEDICAL LTD**
GARGRAVE, SKIPTON,
NORTH YORKSHIRE BD23 3RX
ROYAUME-UNI
ou

**PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED**
UNITS 23 & 24
TAFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE
TREDEGAR – GWENT
NP22 3AA
GRANDE BRETAGNE

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

[à compléter par le titulaire]

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.